

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-7324

(43)公開日 平成6年(1994)1月18日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 B 5/07		8932-4C		
5/14	3 1 0	8932-4C		
G 0 1 N 27/28	Z	7235-2 J		
27/327		7235-2 J		
		G 0 1 N 27/ 30	3 5 3 Z	
		審査請求 未請求 請求項の数28(全 7 頁)		

(21)出願番号 特願平5-19063

(22)出願日 平成5年(1993)2月5日

(31)優先権主張番号 9 2 0 0 2 0 7

(32)優先日 1992年2月5日

(33)優先権主張国 オランダ (NL)

(71)出願人 590002242

エヌ。ベー。ネダーランドシエ アバラテ
ンフアブリエクネダツプ
オランダ国、7141 デーイー グロエン
ロ、オーデ ウィンテルスウィユクセベグ
7

(72)発明者 ヨハネス ハルム ルーカス ホーゲン
エッシュ

オランダ国、7122 ツェットエヌ アーア
ルテン ホーゲ フェルト 75

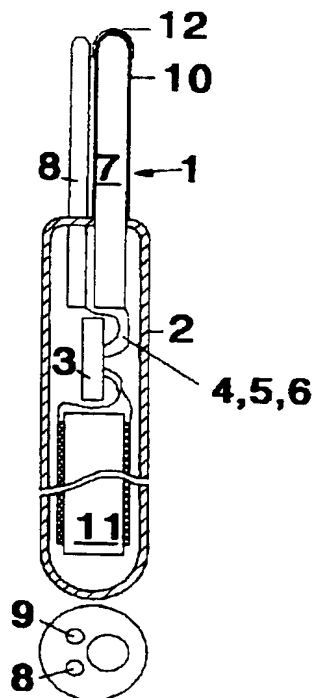
(74)代理人 弁理士 西教 圭一郎 (外3名)

(54)【発明の名称】 生体内の生体物質の濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサおよびこれを用いる生体物質の測定方法

(57)【要約】

【目的】 人または動物の体におけるグルコースなどの生体物質の存在または濃度を生体内で測定するための移植可能な生物医学的センサ。

【構成】 生物学的適合性のある原料からなるカプセル2中に配置され、発信器／受信器を用いて2種類のコード化された情報を非接触的に交換しうる小型化した電気反応器3と、カプセルの壁を貫通した少なくとも一つの作用電極10および一つの対電極8、そして好ましくは対照電極9とからなり、各電極と電気反応器とを電氣的に接続する。作用電極10は膜の表面を横切って広がり、その内壁は伝導性のポリマーで覆われており、その上に酸化還元酵素が固定される中空繊維を用いた膜からなる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生物学的に適合性のある材料からなるカプセルと、

カプセルの内部に配置され、電磁氣的呼掛け信号分野において発信器または受信器によって 2 種類のコード化された情報を排接触的に交換しうる小型電気反応器と、カプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電氣的に接続される少なくとも 1 つの対電極と、カプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電氣的に接続される少なくとも 1 つの作用電極であって、その表面に中空繊維の壁があり、その中空部に生体物質分解酸化還元酵素が固定されている作用電極とからなることを特徴とする生体内における生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 2】 対電極と作用電極の他にカプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電氣的に接続される対照電極を有することを特徴とする請求項 1 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 3】 作用電極の表面と中空繊維の壁との間に電導層を設けることを特徴とする請求項 1 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 4】 電導層が金属層であることを特徴とする請求項 3 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 5】 金属層が白金層であることを特徴とする請求項 4 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 6】 金属層がスパッタ法によって作用電極表面に蒸着されることを特徴とする請求項 4 または 5 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 7】 中空繊維の自由表面が生物学的適合性のある原料で覆われていることを特徴とする請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 8】 生物学的適合性のある原料が合成原料であることを特徴とする請求項 7 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 9】 生物学的適合性のある原料がスパッタ法によって中空繊維の自由表面に蒸着された金属層であることを特徴とする請求項 7 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 10】 金属層が対電極として作用していることを特徴とする請求項 9 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 11】 対照電極が銀-塩化銀電極であることを特徴とする請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的

センサ。

【請求項 12】 対照電極が選択的透過性で生物学的に適合性のある選択的透過膜を備えていることを特徴とする請求項 2 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 13】 中空繊維の壁が選択的透過性の第 2 膜で覆われていることを特徴とする請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 14】 第 2 膜がすべての電極上に配置されており、かつカプセルに接触していることを特徴とする請求項 1 ～ 13 記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 15】 作用電極が 2 つあり、第 2 作用電極が伝導性のポリマーで覆われている中空繊維の壁からなっており、第 2 の作用電極の中空繊維中には生体物質分解酸化還元酵素が固定されておらず、作動中の装置は 2 つの作用電極によって供給された信号の差異を形成する装置からなっていることを特徴とする請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 16】 伝導性のポリマーがポリピロールでありことを特徴とする請求項 15 に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 17】 小型電気反応器が操作中に膜を交差して 0.35 volt またはそれ以下の定電圧を発生するように設計されていることを特徴とする請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 18】 小型電気反応器がその作動後、あらかじめ設定された時間に作用電極によって供給される信号の測定を行う時間回路を含んでいることを特徴とする請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 19】 小型電気反応器が受動的反応器であることを特徴とする請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 20】 操作中の小型電気反応器が組み込まれた電池からの電気エネルギーを引き出すことを特徴とする請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 21】 カプセルが平らな部分を有しており、その上には作用電極の膜が配置されていることを特徴とする請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 22】 小型反応器が定電位電解装置を含み、操作中に、それが対照電極と作用電極との間に定電圧を発生することを特徴とする請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能

な生物医学的センサ。

【請求項 2 3】 生理物質がグルコースであり、生理物質分解酸化還元酵素がグルコースオキシターゼであることを特徴とする請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載の生体内のグルコース濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサ。

【請求項 2 4】 生体内に移植した請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載の生体内の生理物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサの少なくとも 1 つ以上と、これが作動したとき、該センサからの信号を読み取って電磁氣的呼掛け信号を生じさせることができる少なくとも一つの発信器または受信器とを使用する生体内の生理物質の存在または濃度を測定する方法。

【請求項 2 5】 電氣的に制御可能なインシュリンポンプを有することを特徴とする請求項 2 4 記載の生体内の生理物質の存在または濃度を測定する方法。

【請求項 2 6】 発信器または受信器がインシュリンポンプを制御するように設計されていることを特徴とする請求項 2 5 記載の生体内の生理物質の存在または濃度を測定する方法。

【請求項 2 7】 請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載の生体内の生理物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサが生体内に移植されていないが、工程または反応槽における生理物質の存在および／または濃度を試験管内で非接触的に測定することを特徴とする生理物質の存在または濃度を測定する方法。

【請求項 2 8】 生理物質がグルコースであることを特徴とする請求項 2 4～2 7 のいずれか 1 項に記載のグルコース濃度測定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、人または動物の体内における生理物質、特にグルコース濃度を生体内で測定するための生物医学的センサに関する。

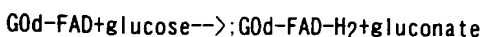
【0002】

【従来の技術】従来のグルコースセンサは酸化還元酵素であるグルコースオキシダーゼ (G O d) の存在下での酸素によるグルコースの酸化に基づいている。

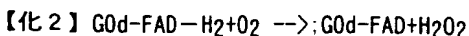
【0003】グルコースオキシダーゼの中心に位置するフラビンアデニンジヌクレオチド (F A D) は、化 1 に示すようにグルコースを酸化することによって還元型 F A D (F A D-H₂) に還元される。酵素の再生は、化 2 に示すように酸素を過酸化水素に変えることによって起こる。

【0004】

【化 1】



【0005】



グルコースオキシダーゼは、酸素電極を覆っているゲル

または膜に固定されている。グルコース含有量は以下の方法の 1 つによって間接的に求められる。

【0006】

1. 化 2 の反応によって減少する酸素量の検出
2. 化 2 の反応によって生成する過酸化水素量の検出

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら前記の酸素量を検出する方法と過酸化水素を検出する方法とは、次のような欠点がある。

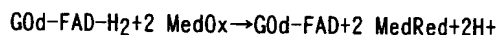
【0008】1 の方法の大きな欠点は大気中の酸素圧に対しても感受性を有することである。

【0009】2 の方法の欠点は過酸化水素がグルコースオキシターゼを分解するという点である。もう一つの欠点は、生物学的溶液中に存在する他の電氣的に活性な物質（たとえばアスコルビン酸）に対してセンサが感度良好であるように高い電圧を用いなければならないことである。さらに生物学的溶液はまたカタラーゼを含んでおり、これによって過酸化水素は分解される。

【0010】前記の欠点を改良した第 2 世代のグルコースセンサは、中間体（フェロセンおよびその誘導体、M e d）が利用され、酸化還元酵素と電極との間での電子移動をもたらしている。中間体を利用する利点は、測定がたとえば 800 mV の代わりに 350 mV という比較的低い電圧で行えるということである。その結果、測定された総電流はに影響を及ぼすほどの副反応は殆どみられない。グルコースオキシダーゼ中の還元型 F A D の再生は、化 3 に示すように陰極における中間体の還元によって起こる。還元型中間体は、化 4 に示すように引き続いて陽極で電気化学的に酸化される。このときの総電流量からグルコース含有量が求められる。

【0011】

【化 3】



【0012】

【化 4】 $2 M e d R e d \rightarrow 2 M e d O x+2 O H^-$

この原理に基づいたグルコースセンサは、系から中間体が消失するという問題がある。さらに、使用できる中間体にはしばしば毒性があるため、生体内での測定には用いられないという問題がある。

【0013】本発明の目的は、前記のような欠点のない生体内の生理物質、特にグルコース濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサおよびこれを用いた生理物質の測定方法を提供することである。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明は、生物学的に適合性のある材料からなるカプセルと、カプセルの内部に配置され、電磁氣的呼掛け信号分野において発信器または受信器によって 2 種類のコード化された情報を排接触的に交換しうる小型電気反応器と、カプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電氣的に接続さ

れる少なくとも1つの対電極と、カプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電気的に接続される少なくとも1つの作用電極であって、その表面に中空繊維の壁があり、その中空部に生体物質分解酸化還元酵素が固定されている作用電極とからなることを特徴とする生体内における生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサである。

【0015】また本発明は、対電極と作用電極の他にカプセルの壁を貫通し、カプセルの内部で小型電気反応器と電気的に接続される対照電極を有することを特徴とする。

【0016】また本発明は、作用電極の表面と中空繊維の壁との間に電導層を設けることを特徴とする。

【0017】また本発明は、電導層が金属層であることを特徴とする。

【0018】また本発明は、金属層が白金層であることを特徴とする。

【0019】また本発明は、金属層がスパッタ法によって作用電極表面に蒸着されることを特徴とする。

【0020】また本発明は、中空繊維の自由表面が生物学的適合性のある原料で覆われていることを特徴とする。

【0021】また本発明は、生物学的適合性のある原料が合成原料であることを特徴とする。

【0022】また本発明は、生物学的適合性のある原料がスパッタ法によって中空繊維の自由表面に蒸着された金属層であることを特徴とする。

【0023】また本発明は、金属層が対電極として作用していることを特徴とする。

【0024】また本発明は、対照電極が銀-塩化銀電極であることを特徴とする。

【0025】また本発明は、対照電極が選択的透過性で生物学的に適合性のある選択的透過膜を備えていることを特徴とする。

【0026】また本発明は、中空繊維の壁が選択的透過性の第2膜で覆われていることを特徴とする。

【0027】また本発明は、第2膜がすべての電極上に配置されており、かつカプセルに接触していることを特徴とする。

【0028】また本発明は、作用電極が2つあり、第2作用電極が伝導性のポリマーで覆われている中空繊維の壁からなっており、第2の作用電極の中空繊維中には生体物質分解酸化還元酵素が固定されておらず、作動中の装置は2つの作用電極によって供給された信号の差異を形成する装置からなっていることを特徴とする。

【0029】また本発明は、伝導性のポリマーがポリピロールでありことを特徴とする。

【0030】また本発明は、小型電気反応器が操作中に膜を交差して0.35 voltまたはそれ以下の定電圧を発生するように設計されていることを特徴とする。

【0031】また本発明は、小型電気反応器がその作動後、あらかじめ設定された時間に作用電極によって供給される信号の測定を行う時間回路を含んでいることを特徴とする。

【0032】また本発明は、小型電気反応器が受動的反応器であることを特徴とする。

【0033】また本発明は、操作中の小型電気反応器が組み込まれた電池からの電気エネルギーを引き出すことを特徴とする。

【0034】また本発明は、カプセルが平らな部分を有しており、その上には作用電極の膜が配置されていることを特徴とする。

【0035】また本発明は、小型反応器が定電位電解装置を含み、操作中に、それが対照電極と作用電極との間に定電圧を発生することを特徴とする。

【0036】また本発明は、生体物質がグルコースであり、生体物質分解酸化還元酵素がグルコースオキシターゼであることを特徴とする。

【0037】また本発明は、生体内に移植した請求項1～22のいずれか1項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサの少なくとも1つ以上と、これが作動したとき、該センサからの信号を読取って電磁氣的呼掛け信号を生じさせることができる少なくとも一つの発信器または受信器とを使用する生体内の生体物質の存在または濃度を測定する方法である。

【0038】また本発明は、電気的に制御可能なインシュリンポンプを有することを特徴とする。

【0039】また本発明は、発信器または受信器がインシュリンポンプを制御するように設計されていることを特徴とする。

【0040】また本発明は、請求項1～22のいずれか1項に記載の生体内の生体物質濃度測定に適した移植可能な生物医学的センサが生体内に移植されていないが、工程または反応槽における生体物質の存在および/または濃度を試験管内で非接触的に測定することを特徴とする生体物質の存在または濃度を測定する方法である。

【0041】また本発明は、生体物質がグルコースであることを特徴とする。

【0042】

【作用】最近、TNO（応用科学研究に対するオランダの機関）およびNijmegenカトリック大学において、伝導性ポリマーを介して酸化還元酵素と電極との間で直接、電子が移動する第3世代のグルコースセンサが開発された。このセンサの基本は円柱状の孔（孔径600 nm）を有するろ過膜である。すばらしく発達した重合反応により、膜の孔はポリピロールで覆われており、伝導性ポリマー製の中空繊維が膜を通して垂直に伸び、かつ測定溶液に接触できる。グルコースオキシターゼは、この中空繊維に固定されており、酸化還元酵素とポリマーと

の間で電子が直接移動できるようになっている。孔の中に酵素が存在することによってさらに周囲のいかなる影響に対しても酵素を保護することができ、このことにより酵素の活性構造を保持しうる。化1によって酵素がグルコース分子を酸化した後、還元型酵素は電子を伝導性ポリマーに移すことによって再生されうる。

【0043】試験管内実験によって、酸化還元酵素が存在し、ポリピロールで覆われている中空繊維を有する膜に基づいたセンサを用いて、感度を全く消失することなくグルコース濃度が連続的かつ正確に長期間測定できることが示された。この膜はさらに、そのもう一方の面に電極として作用する白金被膜が備わっている。このようなグルコースセンサは酸素濃度と無関係であり、フルクトース、クエン酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、尿素および尿酸などの物質に対しては感受性がない。

【0044】本発明に従えば、生体内グルコース測定用の移植可能な生物医学的センサとして前記第3世代グルコースセンサを用い、電磁気学の呼掛け信号分野において用いられている発信器／受信器を用いて2種類のコード化された情報を非接触的に交換できる小型化された電気的応答器によって特徴づけられる。この応答器は生物学的適合性のある原料からなるカプセルの中に配置されている。そして、カプセルの壁を通過し、カプセルの外側に少なくとも2つの、好ましくは3つの電極を構成し、これらを電気的に接続している。これらの電極は少なくとも一つの作用電極と一つの対電極からなる。この作用電極は膜の表面を横切って広がり、その内壁は伝導性ポリマーで覆われており、その中には生体物質を分解する酸化還元酵素、たとえばグルコースオキシダーゼが位置しており、そしてその一方の端では操作中に作用電極によって供給される信号を受信し、これらの信号を2種類の信号に変換する作動中の装置と一対であるように電気的に接続している中空繊維の膜からなる。溶液と作用電極との間の電圧を一定に保つために第3の電極、たとえば銀-塩化銀対照電極を設置することが好ましい。

【0045】また本発明の生物医学的センサは、試験管内のグルコースの測定にも使用できる。

【0046】

【実施例】以下実施例でもって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0047】図1は、本発明の移植可能なセンサ1の一実施例を概略的に示す側面図および平面図である。このセンサ1は、図1に示したとおり、両端が溶封されているガラス管よりなっているカプセル2を含む。カプセル2は、ガラス以外の生物学的適合性があり、永久的に水のもらない材料であってもよい。また、管状以外のさまざまな形を使用することができる。しかし、管状の構成は、中空針によって容易に生体内に移植が可能である。

【0048】カプセル2の中には反応器の電気回路3が配置され、電気回路3は、電気的接続によってカプセル

の壁を貫通する電極に接触している。図1で示すように、電極8、9および10と3つの接合線4、5および6が電気回路3との接続に使用されている。電極8、9および10は、カプセル2の端からその壁を貫通してカプセル2外に突出している。

【0049】電極8は対電極であり、たとえば白金などような金属で作られるか、あるいはそのような金属で覆われる。電極9は作用電極と溶液との間に一定の電圧を供給する銀-塩化銀対照電極である。

【0050】作用電極10は合成電極であり、円柱状の孔を有する膜からなる。適切な膜は、たとえばシクロポアの名称で使用されている膜である。孔径はたとえば600nmである。孔は膜の表面まで横切って広がる中空繊維を構成している。作用電極10の先端を保護するために、保護キャップ12が配置され、キャップ12はこの目的にあうような生物学的適合性のあるプラスチック原料で作られている。

【0051】作用電極10の表面をさらに詳しく図2で示す。中空繊維14の壁は、たとえばポリピロールのような電気的に伝導性のあるポリマー層15で覆われている。孔16の中には、酸化還元酵素、たとえばグルコースオキシダーゼが固定され、ポリマー層との間での電子の移動が直接可能になっている。孔16の中では、酵素は周囲の影響から保護されているが、センサ1の回りに存在する溶液母体17と接触している。

【0052】文献によって、血清中のグルコース濃度と組織内のグルコース濃度との間には明確な関係が存在していることがすでに知られている。したがって、組織内に移植されたセンサによってグルコース濃度を測定することは血清中のグルコース濃度を直接測定することに匹敵する。膜の一方では、膜13の中空繊維が作用電極の孔7に接触している。この目的のために、電導層18は、膜のもう一方に用いられている。電導層18は、たとえば適当な薄さの白金の薄い層より構成されている。白金層の薄さは厳密なものではなく、たとえば50nmから400nmの間であってもよい。白金被膜は直接または間接に作用電極10の孔7に電気的に接触しており、作用電極はカプセル2の壁を貫通している。電導層18を構成する白金層はたとえばスパッタ法によって作用電極10に蒸着することができる。センサ1の生物学的適合性を改良するために、溶液母体17に接触するようになった膜の側面19には、たとえば高密度ポリ乳酸のような適当なプラスチックまたは適当な金属の被膜で構成される。たとえば白金被膜などの金属被膜が使用される場合は、スパッタ法で蒸着される。スパッタ層が100nmの薄さであるならば、生体物質と酸化還元酵素との間に好ましい相互作用が生じるのに充分な多孔状を膜が有することが見いだされている。また、たとえば白金の代わりにチタンを使用することもできる。金属が層を覆うことの利点は、膜を横切る好ましい電位差を実現するよ

うに対電極 8 を同時に接触できることである。

【0053】0.35 ボルトの電位差は良い結果をもたらす。膜と溶液との間の接触面が 15 mm^2 以上の面積があり、電位差が 0.35 ボルトであるならば、 $100 \sim 1000 \text{ nA}$ 単位の電流が測定される。このことは、接触面および／または電位差がさらになお減少せうることを意味する。上記のセンサの操作は mM 単位の濃度で存在しているフルクトース、クエン酸塩、乳酸塩、ビルビン酸塩、グルタチオン、尿素および尿素酸と同様、酸素濃度とも無関係である。しかしながら、アスコルビン酸は測定結果に影響を与える。この問題は、たとえば 0.20 ボルトくらいのより低い電位差で測定するか、または電極 10 を膜 19 で覆った選択的透過性のある第 2 の膜を使用することによって解決することができる。この第 2 の膜は荷電したアスコルビン酸にたいしては不透過性であるが、生体物質、たとえばグルコース分子およびグルコースの酸化物（グルコノラクトン）には透過性であるものを用いる。

【0054】もし望むならば、図 4 に示すように選択的透過性の膜をすべての電極の回りを覆う選択透過性キャップ 30 として組み立てることができる。キャップ 30 は透過性があり、電極 8, 9 および 10 の周囲を覆う。溶液母体 17 は、その構成成分が生体物質、たとえばグルコースであれば透過し、キャップと電極との間のスペースに浸透することができる。

【0055】一方、2 つの作用電極を設けた場合、そのうち 1 つだけが酸化還元酵素を含んでいても測定は可能である。その時、他の電気的に活性のある分子の影響は除外でき、特定の信号は不確かではあるが、グルコースに基づいている。

【0056】図 3 は本発明のセンサにおける反応回路 20 を概略的に示す。反応回路 20 はコンデンサによって同調され、または非同調のコイル 22 を有する入力回路 21 からなる。コイル 22 には鉄心 11 が備わっており、と同時にアンテナを構成している。入力回路 21 は操作中に入力回路 21 における呼掛け信号によって誘導された電圧から発生したかなり安定した供給電圧を受けている整流器回路 24 とつながっている。供給電圧は反応回路 20 のいろいろの活性成分に使用される。さらに、供給電圧から始まって、操作中に膜を横切って設定される測定電圧が、たとえば定電位電解装置 (potentiostat) 25 によって形成される。

【0057】反応回路 20 はさらに、デジタル回路の制御のためのクロックパルスを供給しうるクロックパルス発生器 26 を有する。原則的には、クロッキングナルとして受信回路に誘導された交流電圧の頂点を使用することは可能である。反応回路 20 に同定コードが備わっているならば、このコードはメモリー 27 に保存される。メモリー 27 は無線でのプログラムが可能である。A/D 変換器 28 は、作用電極 10 によって供給される直流

信号を受信し、それらをメモリー 27 あるいはその一部に保存させる 2 種類の信号に変換する。操作中、メモリーの出力信号は、受信回路の電気容量および受信回路のエネルギー吸収を調節しうる、たとえばスイッチ方法のような変法 23 に使用される。

【0058】メモリー 27 および A/D 変換器 28 の代わりに、マイクロプロセッサが使用できる。測定された信号は 8 ビットあるいはそれ以上の 2 種類の信号として表すことができる。作用電極 10 は原則としてカプセル 2 の端のカーブした曲面上、できれば平らな部分上に配置されるのがよい。さらには、上述した反応回路 20 は受動的回路であり、これは必要な供給エネルギーは呼掛け信号から供給される。またカプセル中に電池を配置し、ここから供給することもまた可能である。

【0059】できれば持ち運びに便利なデザインの発信器／受信器によってセンサに適した電磁気呼掛け信号を発生させるために、移植可能なセンサの周辺に持ち込むことによって、センサは活性化されうる。活性化された後、センサは作用電極 10 から発生した電流によって組織の回りのグルコース濃度を測定することができる。電流の強さは、A/D 変換器によってデジタル信号に変換され、それだけ、あるいは 2 種類のコードと一緒に受信回路のエネルギー吸収を調節するのに使用される。この調節は発信器／受信器によって検出され、測定値に変換される。センサが電池を有していれば、測定信号は別のアンテナコイルを通して選択的に除外されるであろう。しかし、このためにより大きな装置を必要とする。

【0060】発信器／受信器によって検出されたグルコース含有値は、もし必要であればインシュリンポンプをコントロールするのに使用される。移植可能なインシュリンポンプが使われたならば、このポンプもまた、原則的には同じ発信器／受信器または特別の発信器によって無線的に活性化されうる。

【0061】測定のためには、できればクロノ電流適定方法を用いるのが好ましい。この方法によると瞬間の電流の強度は、ポテンシャルジャンプが発生した後、あらかじめ設定された時間に測定できる。このあらかじめ設定された時間は、すなわち選択された時間での測定値と安定した最終状態での測定値との間に関係が見いだされれば、安定した最終状態に到達した時間よりもすぐれているかもしれない。

【0062】組織中のグルコース濃度が測定される場合には、電圧が入った後に、作用電極中の電流は活性時間と安定状態に到達した時間との間の半分の時間の時に測定される。これをいわゆる半減時間 $t_{1/2}$ という。半減時間はたとえば自動記録器またはカウンターなどの適当な時間回路によって反応器自体の中に設定されており、発信器／受信器において、または使用者によって決定されうる。この方法により、より速い測定方法が可能になり、さらには酸化還元酵素をほん短時間だけ活性状

態に保てる。この方法は装置の長期使用に貢献することが期待されている。

【0063】今までに述べたことによって、さまざまな改良法がこの分野の従来技術を有する人であればすぐに行えるであろう。したがって、反応回路のいろいろな実施例が可能であろう。また、適当な酵素を用いることによって上記の方法で、グルコース以外の生体物質、たとえばラクトースの人または動物の体内あるいは試験管内における存在または濃度を測定することも可能である。そのような変法は本発明の範囲にあてはめて理解されるであろう。

【0064】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、生体内の生体物質特にグルコースの濃度を小型のセンサを生体内に移植することによって、外部から長期にわたって測定できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施例の側面図および平面図である。

【図2】作用電極の一部分をさらに拡大スケールで概略的に示したものである。

【図3】電気ブロック図である。

【図4】本発明の他の実施例の側面図である。

【符号の説明】

- 1 生物医学的センサ
- 2 カプセル
- 3 電気回路
- 4, 5, 6 接合線
- 8 対電極
- 9 対照電極
- 10 作動電極
- 11 鉄心
- 12, 13 保護キャップ
- 20 反応回路
- 21 入力回路
- 22 コイル
- 24 整流回路
- 25 定電位電解装置
- 26 クロックパルス発生器
- 27 メモリ
- 28 A/D交換器
- 30 選択透過性キャップ

【図1】

【図2】

【図3】

【図4】

